

ZUR STANDARDISIERUNG
DES
DEXAMETHASON-SUPPRESSIONS-TESTS
BEI GESUNDEN PROBANDEN

Susanne Töppel

Disbui. München

1988



Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. H. Hippus
und
aus der Fachklinik für Psychiatrie und Neurologie Regensburg
Vorstand: Priv.-Doz. Dr. H. Klein

ZUR STANDARDISIERUNG DES
DEXAMETHASON-SUPPRESSIONS-TESTS
BEI GESUNDEN PROBANDEN

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Susanne Töppel
aus
München

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. H. Klein

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Remien

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.03.1988

Ich habe diese Zeit so glücklich und dankbar erlebt, so
vielleicht die glücklichsten Tage meines Lebens.

Ich habe mich sehr viel um die Sache der
die Menschen der Menschheit, die mich interessiert, um die
Welt und um die Welt der Menschheit, die mich
so sehr interessiert.

Ich habe mich sehr viel um die Sache der
die Menschen der Menschheit, die mich interessiert, um die
Welt und um die Welt der Menschheit, die mich
so sehr interessiert.

**Gewidmet meinen Eltern
in Liebe und Dankbarkeit**

Mein Leben ist eine Geschichte, die ich heute
mit der Hilfe der Menschen der Menschheit, die mich
so sehr interessiert, um die Welt und um die Welt
der Menschheit, die mich so sehr interessiert.

Mein Leben ist eine Geschichte, die ich heute
mit der Hilfe der Menschen der Menschheit, die mich
so sehr interessiert, um die Welt und um die Welt
der Menschheit, die mich so sehr interessiert.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Hippius und Herrn Prof. Dr. Matussek für die freundliche Genehmigung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Klein für die Überlassung des Themas, für sein Interesse an der Arbeit und vor allem für die hervorragende Betreuung, die er mir zuteil werden ließ.

Bei Frau Dr. Haack und Herrn Prof. Dr. Vecsei möchte ich mich für die Auswertung der Proben im Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg bedanken, bei Frau Gluba und Frau Lampart für die Bestimmung im Labor der Psychiatrischen Klinik München.

Ebenfalls zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Schwarz für seine Hilfe bei der Auswertung am Computer und vor allem Frau Eichmeier, die mir die Durchführung des praktischen Teils durch ihre Geduld und Hilfestellung sehr erleichterte.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Negenborn und Herrn Katzmarek bedanken für ihre Hilfe bei der Erstellung des Manuskripts und der graphischen Abbildungen und bei allen anderen, die mir ebenfalls mit Rat und Unterstützung zur Seite standen, nicht zuletzt bei den Probanden, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

CPB	kompetitive Protein-Bindungsmethode
DPT	Dexamethason-Prolaktin-Test
DST	Dexamethason-Suppressions-Test
HHNNR- Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HWZ	Halbwertszeit
MF	Skala des MMPI (männlich-weibliche Interessen- richtung)
MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory
SA	Standardabweichung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Methodik	4
2.1. Stichprobe	4
2.1.1. Auswahl der Versuchspersonen	4
2.1.2. Versuchsbedingungen	4
2.1.3. Biographische Merkmale der Stichprobe	4
2.2. MMPI	5
2.3. Durchführung des DST	6
2.3.1. Dosierung und Reihenfolge der Tests	6
2.3.2. Zeitpunkt der Blutabnahmen und Verarbeitung der Proben	6
2.4. Bestimmung endokriner Werte	6
2.4.1. Cortisol	7
2.4.2. Dexamethason	7
2.4.3. Prolaktin	8
2.5. Statistische Auswertung	8
3. Ergebnisse	10
3.1. Übereinstimmung der DST-Ergebnisse bei Bestimmung in verschiedenen Labors	10
3.1.1. Suppressoren - Nonsuppressoren	10
3.1.2. Mittlere Cortisolwerte	10
3.1.3. Übereinstimmung der Laborbestimmungsmethoden	12



3.2.	Bedeutung der Dexamethasonkonzentration für das DST-Ergebnis	14
3.2.1.	Einfluß biologischer Faktoren auf Dexamethason- und Cortisol-Plasmakonzentration	14
3.2.2.	Zusammenhänge zwischen Dexamethasondosierung, -Plasmakonzentration und Cortisol-suppression	17
3.3.	Wirkung von Dexamethason auf die Prolaktin- sekretion	20
3.3.1.	Prolaktin	20
3.3.2.	Geschlechtsbedingte Unterschiede in der Prolaktinsekretion	20
3.3.3.	Zusammenhänge zwischen Postdexamethason- Prolaktinwerten und Dexamethason- Plasmakonzentration	21
3.4.	Zusammenhänge zwischen DST-Ergebnissen und Persönlichkeitsstruktur	21
4.	Diskussion	24
5.	Zusammenfassung	34
6.	Literaturverzeichnis	36

1. Einleitung

Es ist seit langem bekannt, daß bei Erkrankungen des endokrinen Systems psychische Störungen auftreten können. Beispielhaft sei hier nur aufgeführt, daß viele Patienten, die infolge eines Morbus Cushing erhöhte Cortisolplasmakonzentrationen aufweisen, an emotionaler Labilität und Depression leiden (Klaus und Heni 1977). In diesem Zusammenhang zwischen endokrinen Erkrankungen und psychischen Auffälligkeiten liegt auch das Interesse der biologischen Psychiatrie an der Psychoendokrinologie begründet, die im letzten Jahrzehnt zunehmend an Bedeutung gewann.

Im Mittelpunkt zahlreicher Studien steht das endokrine Funktionssystem der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Um die Funktion dieses endokrinen Systems besser zu verstehen, kommen neben der Messung von Hormon-Basalkonzentrationen in Plasma oder Urin auch die Aufstellung von Hormon-Tagesprofilen sowie verschiedene Funktionstests der HHNNR-Achse zur Anwendung.

Auf Grund der Ergebnisse von Untersuchungen der HHNNR-Achse bei depressiven Erkrankungen wird vermutet, daß hierbei eine Störung der hypothalamisch-hypophysären Steuerung vorliegt (Carroll 1978). So findet man bei depressiven Patienten eine erhöhte Cortisolkonzentration, die nach Besserung der klinischen Symptomatik wieder normale Werte erreicht (Carroll 1978, Doerr 1982, Berger und Klein 1984). Ebenfalls auffällig ist die Form des Cortisol-Tagesprofils (Krieger et al. 1971, Sachar 1975). Zu den Funktionstests, die bei Depressiven häufig pathologisch ausfallen, zählen u.a. die Stimulation mit Methyamphetamin (Checkley 1979) und der Dexamethason-Suppressions-Test (DST; s.u.). Aber auch Funktionstests anderer Hormonsysteme, die der hypothalamischen Steuerung unterliegen - wie der Thyreotropin-Releasing-Hormon-Stimulationstest (Loosen et al. 1976) und die Stimulation des Wachstumshormons durch

Clonidin (Checkley et al. 1981, Matussek 1978) - weisen bei depressiven Patienten auf eine Störung im Bereich des limbisch-hypothalamischen Systems hin.

Der DST wurde 1960 von Liddle eingeführt zur Diagnostik des Cushing-Syndroms und in mehreren Varianten weiterentwickelt. Häufigste Anwendungsform ist die orale Gabe von Dexamethason (1 bzw. 2 mg) am späten Abend mit Messung des Plasma-Cortisols am nächsten Morgen. Bei Gesunden wird die endogene Cortisolsekretion durch das Dexamethason auf einen definierten Wert (< 5 bzw. $6 \mu\text{g/dl}$) unterdrückt, bei Patienten mit Cushing-Syndrom wird diese Hemmung nicht in vollem Umfang erreicht (vgl. Carroll 1982).

Einige Jahre später fand der DST auch in der Psychiatrie Anwendung. Man stellte fest, daß auch bei Patienten mit endogener Depression die Cortisolsekretion durch Dexamethason nicht ausreichend supprimiert wird und sah dies - im Zusammenhang mit erhöhten Cortisolkonzentrationen in Plasma, Urin bzw. Liquor und veränderten Cortisol-Tagesprofilen - als Ausdruck gesteigerter HHNNR-Aktivität (Carroll 1972, 1976, 1977; Sachar et al. 1973). Es handelt sich hierbei nicht um ein Alles-oder-Nichts-Phänomen, sondern vielmehr um die graduell und zeitlich unterschiedliche Ausprägung eines Geschehens. Carroll und Mendels (1976) prägten dafür den Begriff des "early escape phenomenon". Abnorme DST-Ergebnisse werden nicht bei allen Patienten mit endogener Depression gefunden, gelten jedoch als relativ spezifisch und sollen dazu beitragen, endogen Depressive von Patienten mit anderen psychiatrischen Krankheiten, die ebenfalls mit depressiven Symptomen einhergehen, diagnostisch zu unterscheiden (Brown et al. 1979, Carroll et al. 1976, Schlesser et al. 1979). Vielfach - besonders in den USA - wurde der DST inzwischen in die psychiatrische Routinediagnostik aufgenommen (Berger und Klein 1984).

Es liegen bereits zahlreiche Untersuchungen zur diagnostischen und differentialdiagnostischen Aussagekraft des Tests vor (Übersicht bei Klein 1984), die jedoch zu differierenden Ergebnissen kommen. So ergibt sich beispielsweise bei Studien an gesunden Kontrollpersonen für die Rate von Nonsuppressoren eine hohe Schwankungsbreite, die zwischen 0% (Charles et al. 1981) und 15% (Amsterdam et al. 1982) liegt.

Derartige unterschiedliche Befunde lassen sich zum Teil durch methodische und technische Unterschiede erklären (z.B. Cortisol-Bestimmungsmethoden, Dexamethasondosierung, Blutabnahmezeiten und Auswahl der Versuchspersonen).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mögliche unspezifische Einflußgrößen und interindividuelle Variablen zu erfassen, die den DST bereits bei gesunden Personen unter Normalbedingungen beeinflussen können.

Zusammenfassend ergibt sich für diese Arbeit folgende Fragestellung:

- Übereinstimmung der DST-Befunde bei Cortisolbestimmung in verschiedenen Labors
- Zusammenhänge zwischen Dexamethasondosierung, Dexamethason-Plasmakonzentration und DST-Ergebnissen
- Wirkung von Dexamethason auf die Prolaktinsekretion
- Zusammenhänge zwischen DST-Ergebnissen und Persönlichkeitsvariablen.

2. Methodik

2.1. Stichprobe

2.1.1. Auswahl der Versuchspersonen

Die Untersuchungen wurden an 20 freiwilligen gesunden Versuchspersonen durchgeführt.

Personen mit relevanten körperlichen oder psychiatrischen Erkrankungen waren ausgeschlossen.

Um größere psychopathologische Auffälligkeiten auszuschließen, wurde bei allen Versuchspersonen ein ärztliches Gespräch durchgeführt und ein Persönlichkeitsinventar (MMPI; Näheres s. 2.2.) erhoben.

Für jeden Probanden wurden die Daten zu Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht aufgenommen. Bei Frauen wurde zusätzlich der Zyklustag (Tag nach Beginn der letzten Menstruationsblutung) dokumentiert.

2.1.2. Versuchsbedingungen

Die Probanden durften zur Zeit des Versuchs und mindestens eine Woche vorher keine Medikamente (einschließlich hormoneller Kontrazeptiva) einnehmen.

Eine Schwangerschaft wurde anamnestisch ausgeschlossen. Die Personen sollten während der Versuche ihren üblichen Lebens- und Essensgewohnheiten folgen, jedoch vor und während des Tests keinen Alkohol zu sich nehmen.

2.1.3. Biographische Merkmale der Stichprobe

11 der 20 Testpersonen waren männlich, 9 weiblich, im Alter zwischen 22 und 55 Jahren (Stichtag: 01.07.1984). Das durchschnittliche Alter betrug $31,5 \pm 11,1$ Jahre. Dabei waren die männlichen Versuchspersonen mit durchschnittlich 35,6 Jahren älter als die weiblichen (26,3 Jahre; $t = 2,16$,

$p < 0,02$) und mit 73,6 kg auch schwerer als die weiblichen (62,4 kg; $t = 2,7$, $p < 0,02$). Bei der Körpergröße ergaben sich keine derartigen Unterschiede.

2.2. MMPI

Zum Ausschluß psychischer Auffälligkeiten wurde bei jedem Probanden der MMPI ("Minnesota Multiphasic Personality Inventory") durchgeführt.

Der MMPI wurde in den USA entwickelt und in der Fassung des MMPI Saarbrücken auf deutsche Verhältnisse übertragen (Spree 1963).

Vom strukturellen Aufbau her ist der MMPI ein Persönlichkeitsfragebogen, bei dem für jeden erfaßten Persönlichkeitsbereich ein Skalenwert die relative Ausprägung dieses Merkmals - bezogen auf eine Eichpopulation - anzeigt. Das Frageninventar weist allerdings für psychopathologisch auffällige Personen eine größere Gültigkeit auf als für Normalpersonen.

Bei der Auswertung des Tests entsteht ein Profil, das sich aus 13 Skalenwerten zusammensetzt.

Die ersten 3 Skalen sind Validitätsskalen, die eine Aussage über die Gültigkeit des Profils zulassen, den anderen 10 sind Begriffe zugeordnet, die vor allem dem Bereich der Psychopathologie entnommen sind:

Hypochondrie - Depression - Hysterie - Psychopathie - männlich-weibliche Interessenrichtung - Paranoia - Psychasthenie - Schizoidie - Manie - soziale Introversion. Die für den MMPI gebräuchliche Meßskala ist die T-Wert-Skala, die einer Normalverteilung folgt; der Mittelwert entspricht einem T-Wert von 50, SA beträgt 10 T-Werte (Engel 1978).

2.3. Durchführung des DST

2.3.1. Dosierung und Reihenfolge der Tests

Pro Person wurden insgesamt 4 DST-Durchgänge durchgeführt. Jeder Proband erhielt oral Dexamethason (Fortecortin®) in der Dosierung von 0,5/1/2/4 mg. Die Reihenfolge der unterschiedlichen Dexamethasongaben erfolgte randomisiert. Zwischen den einzelnen Durchgängen lag ein Zeitabstand von mindestens 1 Woche, um Fehlbestimmungen durch einen eventuell noch nicht vollständigen Abbau des Medikaments zu vermeiden.

2.3.2. Zeitpunkt der Blutabnahmen und Verarbeitung der Proben

Am 1. Tag jedes Versuchs wurde um 16 h Blut abgenommen zur Bestimmung der Basalwerte. Um 23 h wurde das Dexamethason eingenommen. Am darauffolgenden Tag erfolgten 2 Blutabnahmen, um 8 h und um 16 h, zur Messung der Postdexamethason-Werte von Cortisol und Prolaktin und der Dexamethason-Plasmakonzentration.

Das Blut wurde nach der Abnahme sofort in Ammonium-Heparinat-Röhrchen gefüllt und bei +4° Celsius und 3000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert.

Anschließend wurde das Plasma abpipettiert und bis zum vollständigen Vorliegen aller Proben bei -30° Celsius eingefroren.

2.4. Bestimmung endokriner Werte

Im Plasma der Proben des 1. Tages (16 h) wurden die Basalwerte von Cortisol, Prolaktin und der Dexamethasonkonzentration gemessen (auch im Plasma von Gesunden, die nicht mit synthetischen Steroiden behandelt sind, ist ein

gewisser - vom Cortisolwert unabhängiger - Leerwert für Dexamethason meßbar; s. Haack et al. 1981). In den Proben des 2. Tages (8 h und 16 h) wurden die Postdexamethasonwerte von Cortisol und Prolaktin sowie die Dexamethasonkonzentration gemessen.

2.4.1. Cortisol

Das Cortisol wurde radioimmunologisch bestimmt. Diese RIA-Methode ist spezifischer und empfindlicher als die ebenfalls häufig angewendete kompetitive Protein-Bindungsmethode, CPB (Farmer und Pierce 1974). Bei der RIA-Methode wird zunächst das physiologisch wirksame Cortisol von Transcortin, einem α_1 -Globulin, an das es größtenteils gebunden ist, chemisch getrennt. Radioaktiv markiertes und nichtmarkiertes Cortisol konkurrieren um die Bindung an spezifische Antikörper, wobei die Konzentration des an Antikörper gebundenen markierten Cortisols umgekehrt proportional zur Konzentration des in den Plasmaproben vorhandenen unmarkierten Cortisols ist. Anschließend wird die Radioaktivität des markierten, an Antikörper gebundenen Cortisols gemessen (von Werder et al. 1974).

Im Labor der Psychiatrischen Klinik in München wurde die käufliche radioimmunologische Cortisol-Bestimmungsmethode J-125 Premix RIA von Biosigma benutzt.

Zum Zweck einer "Doppelblindbestimmung" wurde das Cortisol auch im Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg gemessen, wobei keines der beiden Labors von den Ergebnissen des anderen wußte. In Heidelberg wurde eine von Haack et al. (1981) entwickelte radioimmunologische Methode angewandt.

2.4.2. Dexamethason

Die Dexamethasonkonzentration wurde ebenfalls in Heidelberg mit einer von Haack et al. (1980) entwickelten radioimmuno-

logischen Methode bestimmt.

Wie bereits unter 2.4.1. beschrieben, werden für eine radioimmunologische Bestimmung radioaktiv markierte Antigene und spezifische Antikörper benötigt. In diesem Fall werden tritiummarkierte Steroide verwendet. Durch Entwicklung von sehr spezifischen Antikörpern für synthetische Steroide ist eine Direktbestimmung im Plasma möglich ohne vorherige Abtrennung von endogenem Cortisol. Durch Zusatz von steroidfreiem, sog. "stripped" Plasma kann eine weitere Verringerung der Kreuzreaktion mit Cortisol erreicht werden (Haack et al. 1981).

2.4.3. Prolaktin

Zur Prolaktin-Messung in München wurde der Prolaktin RIA J-125 der DIAGNOSTIC PRODUCTS CORP. verwendet. Nach Inkubation des Serums mit radioaktiv markiertem Prolaktin (J-125) und spezifischen Prolaktin-Antikörpern werden die Komponenten, die an den Antikörpern gebunden sind, ausgefällt und somit von den freien Komponenten getrennt. Im Präzipitat kann die Radioaktivität gemessen werden. Die Spezifität des hier verwendeten Antiserums für Prolaktin ist sehr hoch, die Kreuzreaktivität mit anderen Proteohormonen gering (Biermann 1984).

Normalwerte: Frauen (vor der Menopause): 65 - 487,5 IE/ml
Männer : 19,5 - 375,5 IE/ml

2.5. Statistische Auswertung

Von allen Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet und auf Unterschiede mit gepaartem und ungepaartem T-Test untersucht.

Mittels Pearson-Korrelation wurden Zusammenhänge zwischen den interindividuellen Variablen Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und gegebenenfalls Zyklustag sowie Dexamethason-Dosierung einerseits und den endokrinen Variablen anderer-

seits betrachtet.

Unterschiede und Wechselwirkung von Cortisol/Dexamethason, Dosis/Blutabnahmezeitpunkt und Cortisolbestimmungsmethoden München/Heidelberg wurden mit einer multifaktoriellen Varianzanalyse überprüft.

3. Ergebnisse

3.1. Übereinstimmung der DST-Ergebnisse bei Bestimmung in verschiedenen Labors

Wie unter 2.4.1. beschrieben, wurden die Cortisolwerte zweifach bestimmt, und zwar im Labor der Psychiatrischen Klinik in München und im Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg. Die Labors arbeiteten unabhängig voneinander und wußten nichts von den Ergebnissen des jeweils anderen Labors.

Beide Male wurden radioimmunologische Methoden verwendet.

3.1.1. Suppressoren - Nonsuppressoren

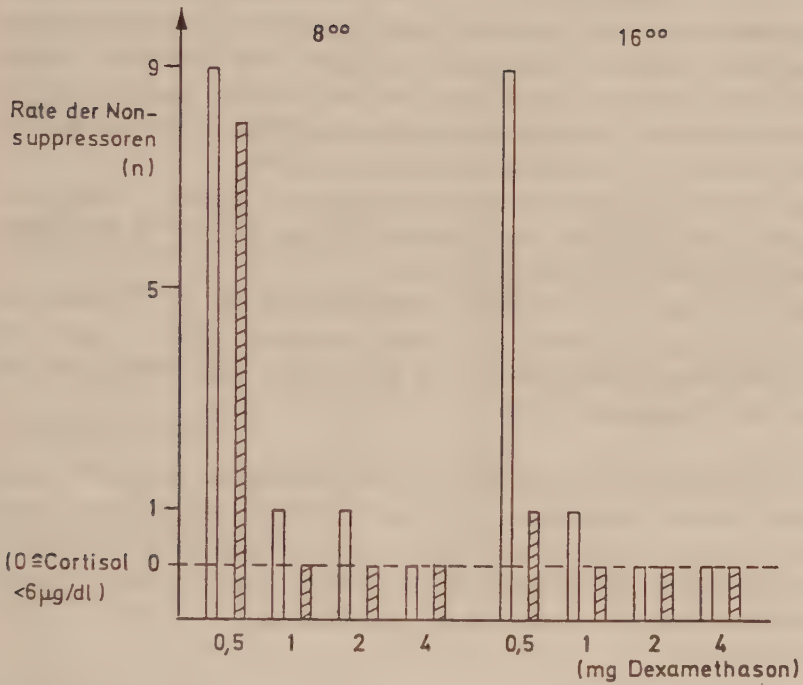
Während nach einer Dexamethasondosis von 1 mg (Heidelberg) bzw. 2 mg (München) um 16 h alle Postdexamethason-Cortisolwerte vollständig supprimiert waren, unterschied sich die Rate der Nonsuppressoren erheblich bei Gabe von 0,5 mg. (Als ausreichend supprimiert galten Cortisolwerte unter 6 µg/dl). Nach der Münchner Bestimmung waren nach 0,5 mg Dexamethason um 8 h und um 16 h jeweils 9 Probanden nicht genügend supprimiert; in Heidelberg ergab sich um 8 h ein Anteil von 8 Nonsuppressoren, um 16 h lag nur noch ein Wert über 6 µg/dl (s. Abb. 1).

3.1.2. Mittlere Cortisolwerte

Bei einem varianzanalytischen Vergleich aller Cortisolwerte zwischen Heidelberg und München ergab sich ein F-Wert von 39,0; $p < 0,001$.

Die mittleren basalen Cortisolkonzentrationen waren in Heidelberg halb so hoch wie in München. Auch die Postdexamethason-Cortisolwerte lagen im Mittel in Heidelberg niedriger. Jedoch waren die Unterschiede bei den supprimierten Cortisolwerten zu gering, um statistisch relevant zu sein.

Abbildung 1



Legende

Vergleich der Rate der Nonsuppressoren (8 h und 16 h)
nach Cortisolbestimmung in zwei verschiedenen Labors
(Cortisol < 6 μ g/dl = 0 Nonsuppressoren)

-  = München
-  = Heidelberg

3.1.3. Übereinstimmung der Laborbestimmungsmethoden

Trotz der Abweichungen in den absoluten Cortisolwerten besteht eine hohe Übereinstimmung in den Laborbestimmungsmethoden. Mittels Regressionsanalyse zur Prüfung dieser Übereinstimmung ergaben sich für die basalen Cortisolwerte Heidelberg vs. München Korrelationskoeffizienten von $r_{\min} = 0,82$ und $r_{\max} = 0,89$ (Pearson-Korrelation).

Bei den Postdexamethason-Cortisolwerten wurden diese Koeffizienten nur bei einer Dosierung von 0,5 - 1 mg Dexamethason erreicht (s. Tab. 1).

Wie sich aus der fehlenden Übereinstimmung bei niedrigem Plasmacortisol (etwa $< 1,0 \mu\text{g/dl}$) vermuten läßt, liegt in diesem Bereich möglicherweise die Grenze der Reliabilität der Bestimmungsmethoden.

Die weiteren statistischen Größen beziehen sich - wenn nicht anders angegeben - auf die Münchner Ergebnisse. Auf Grund der oben festgestellten hohen Korrelation zwischen den Labors treffen die Aussagen jedoch inhaltlich - trotz unterschiedlicher absoluter Cortisolwerte - für beide Labors zu.

Tabelle 1

Dosierung (mg)	0,5	1,0	2,0	4,0
=====				
Cortisol basal (M)	r=0,89	r=0,82	r=0,83	r=0,87
vs.				
Cortisol basal (H)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Postdexamethason-				
Cortisol (M)	r=0,82	r=0,86	r=0,19	r=0,09
vs.				
Postdexamethason-				
Cortisol (H)	p<0,001	p<0,001	n.s.	n.s.

Legende

Übereinstimmung der basalen Cortisolwerte (16 h; vor Dexamethasongabe) und der Δ -Postdexamethason-Cortisolwerte (16 h-Postdexamethason-Cortisolwerte minus 16 h-Basalwerte), die in 2 verschiedenen Labors (M = München, H = Heidelberg) bestimmt wurden; Pearson-Korrelationskoeffizient.

3.2. Bedeutung der Dexamethasonkonzentration für das DST-Ergebnis

Allgemein ist zu den Ergebnissen zu sagen, daß sich einige Zusammenhänge nur in niedrigeren Dosierungsbereichen manifestieren, da bei den niedrigen supprimierten Cortisolwerten die Unterschiede teilweise zu gering sind, um eine statistische Relevanz zu erreichen.

3.2.1. Einfluß biologischer Faktoren auf Dexamethason- und Cortisol-Plasmakonzentration

Unsere Versuchspersonen lagen altersmäßig zwischen 22 und 55 Jahren bei einer Größe von 160 bis 187 cm und einem Gewicht von 47 bis 91 kg.

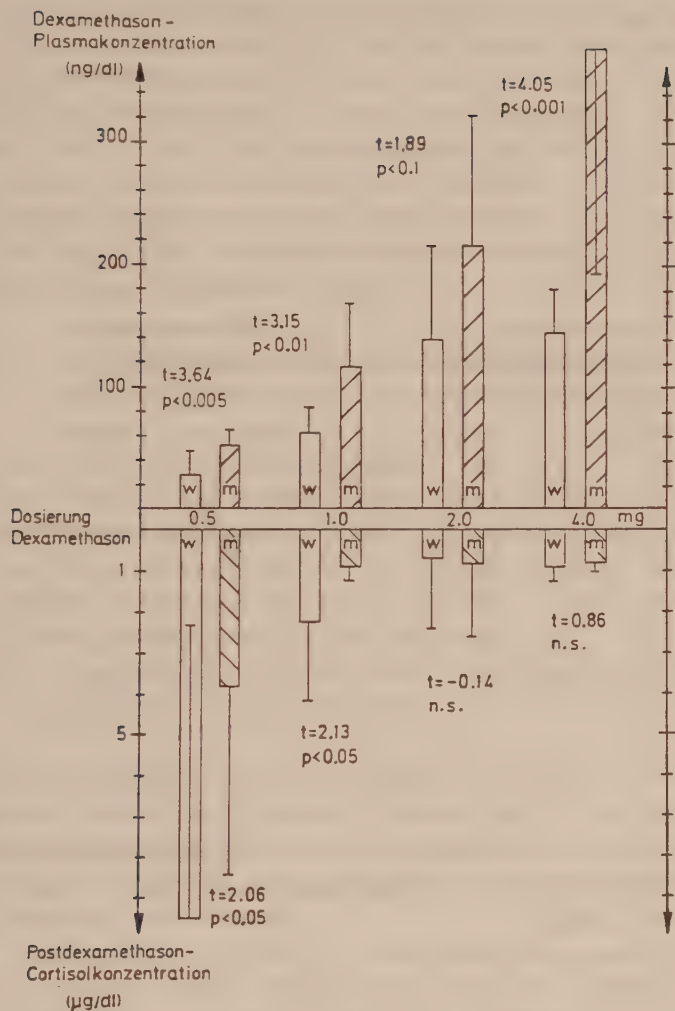
Bei den Untersuchungen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Alter, Größe, Gewicht einerseits und Dexamethason- und Cortisolkonzentration andererseits, der regressionsanalytisch erfaßbar gewesen wäre.

Hingegen ergaben sich bei den verschiedenen Geschlechtern signifikante Unterschiede, die nicht aus Alter und Gewicht abzuleiten waren. Zwar waren die männlichen Probanden älter und schwerer; doch statt der niedrigeren Dexamethasonkonzentrationen, die wir auf Grund des höheren Gewichts erwartet hätten, ergaben sich Konzentrationen, die in allen 4 Dosierungsgruppen (0,5 - 4 mg) zu allen Zeiten (8 h/16 h) bei den männlichen Testpersonen höher lagen als bei den weiblichen (Abb. 2).

Ein weiterer Befund weist auf die Richtigkeit dieser Daten hin: Die Cortisolwerte lagen bei den männlichen Probanden signifikant niedriger als bei den weiblichen.

Diese geschlechtsabhängigen Differenzen spiegelten sich auch in der unterschiedlichen Häufigkeit der Nonsuppres-

Abbildung 2



Legende

Vergleich von mittleren Dexamethasonkonzentrationen und Postdexamethason-Cortisolwerten (16 h) zwischen männlichen und weiblichen Probanden
(ungepaarter Student t-Test)

w = weiblich / m = männlich

soren bei Männern und Frauen wider (Tab. 2).

Tabelle 2

	8 h - Postdexamethason- Cortisolwerte		16 h - Postdexamethason- Cortisolwerte	
	Nonsuppr.	Suppr.	Nonsuppr.	Suppr.
weibl.	6	3	7	2
männl.	3	8	2	9
	$\chi = 3,1$ $p < 0,1$		$\chi = 7,1$ $p < 0,01$	

Legende

Häufigkeit von Nonsuppressoren ($> 6 \mu\text{dl}$ Postdexamethason-Cortisol) im Vergleich zu Suppressoren ($< 6 \mu\text{g/dl}$) bei Männern und Frauen
($n = 20$; Dexamethasondosierung: $0,5 \text{ mg}$)

Unabhängig von den signifikanten Unterschieden der Dexamethason-Plasmakonzentration bei den männlichen und weiblichen Probanden wiesen die einzelnen Werte trotz der einheitlichen Dosierung eine große Streubreite auf (Abb. 3). Diese ist wohl auf die interindividuellen Unterschiede der Versuchspersonen im Hinblick auf Gewicht, Größe, Alter, Geschlecht, Metabolisierung zurückzuführen, auch wenn sich für die einzelnen Parameter keine statistisch signifikanten Zusammenhänge nachweisen lassen.

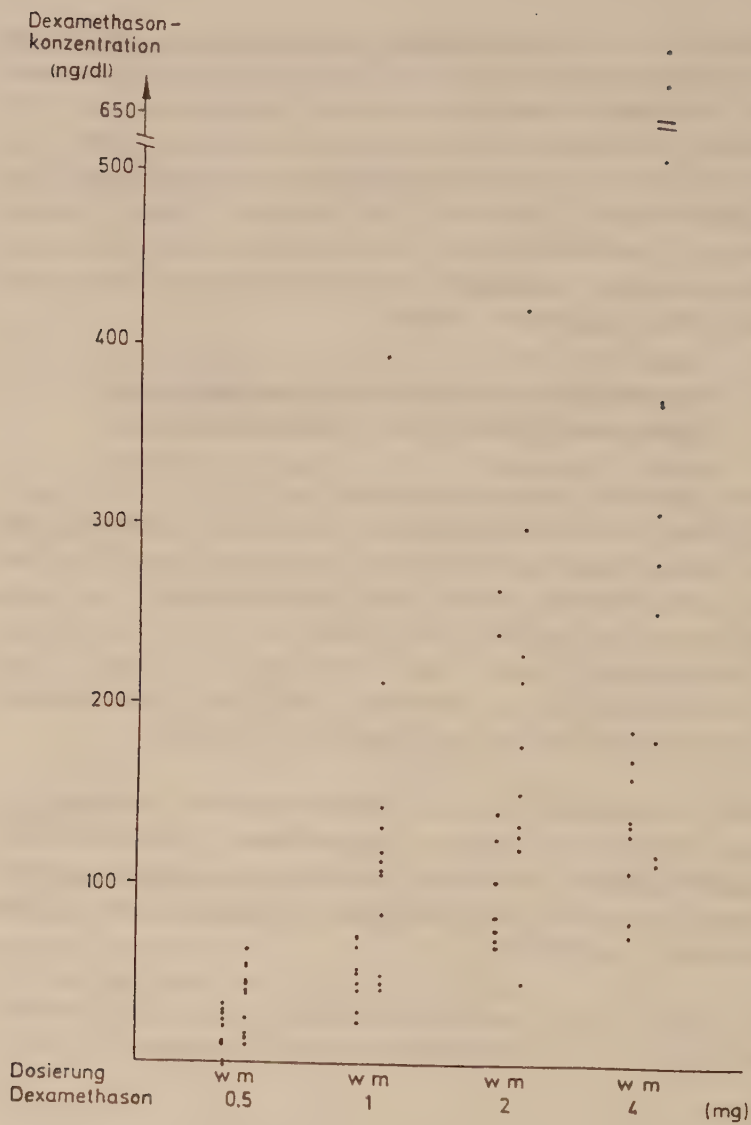
3.2.2. Zusammenhänge zwischen Dexamethasondosierung, -Plasmakonzentration und Cortisol-suppression

Aus der Dosierung des Dexamethason von 0,5 - 4 mg resultierte eine jeweils entsprechende signifikante Erhöhung der Dexamethason-Plasmakonzentration ($p < 0,01$). Nach Gabe von 0,5 mg Dexamethason waren die Cortisolwerte um 16 h signifikant niedriger als nach 1 mg ($t = 3,79$; $p < 0,001$) und entsprechend nach 1 mg niedriger als nach 2 mg ($t = 2,31$; $p < 0,03$); nur zwischen 2 mg und 4 mg ergaben sich keine statistisch signifikanten Differenzen.

Zwischen Dexamethason-Plasmakonzentration und Cortisol-suppression bestand ein linearer Zusammenhang (Pearson-Korrelationskoeffizient, $r = -0,61$; $p < 0,01$). Diese Beziehung war jedoch nur in der untersten Dosierung von 0,5 mg Dexamethason nachweisbar.

Abb. 4 zeigt eine Gegenüberstellung von Postdexamethason-Cortisol-(16 h) und Dexamethason-Plasmawerten (16 h).

Abbildung 3

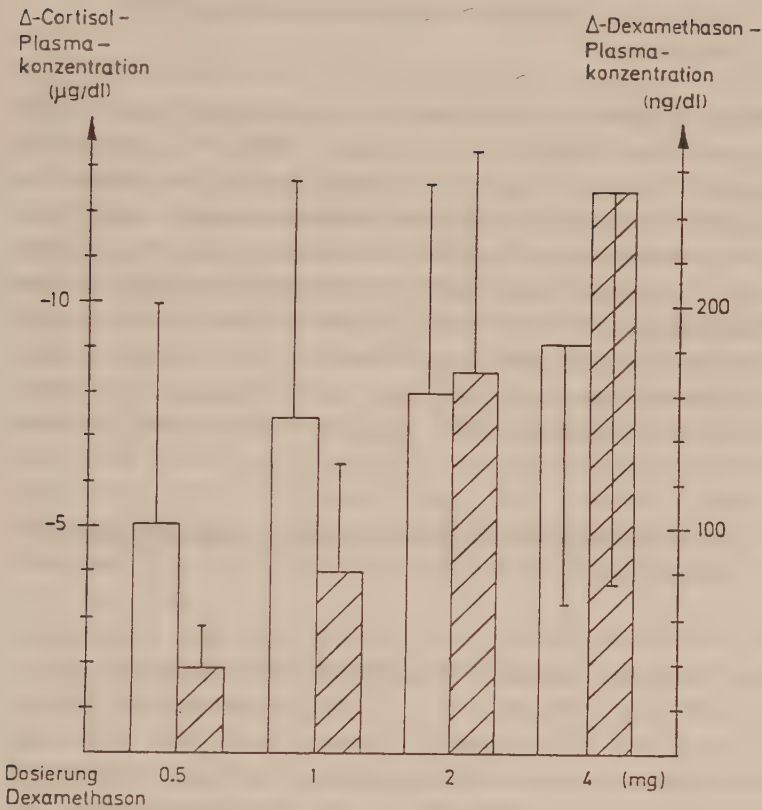


Legende

Streubreite der Dexamethasonkonzentration (16 h)

w = weiblich / m = männlich

Abbildung 4



Legende

Δ -Cortisol- vs. Δ -Dexamethason-Plasmakonzentration (16 h)



= Cortisol



= Dexamethason

3.3. Wirkung von Dexamethason auf die Prolaktinsekretion

3.3.1. Prolaktin

Prolaktin, ein Polypeptid, ist ein gonadotropes Hormon des Hypophysenvorderlappens. Es weist eine strukturelle Ähnlichkeit zum Wachstumshormon auf. So stehen auch im Vordergrund seiner biochemischen Wirkungsweise beim Menschen wachstumshormonähnliche Wirkungen. Zur Regulation steht ein Prolactin Inhibitory Hormone zur Verfügung, das im Hypothalamus gebildet wird. Dopamin wirkt als Neurotransmitter-Substrat für dieses Hormon und stellt selbst einen direkten Hemmstoff für die Prolaktinsekretion dar. Daneben gibt es noch ein Prolactin Releasing Hormone (Löffler et al. 1979).

3.3.2. Geschlechtsbedingte Unterschiede in der Prolaktinsekretion

Da die Prolaktinsekretion u.a. stark von den Östrogenen abhängt, sind die Prolaktinwerte im Mittel bei Frauen höher als bei Männern (Normwerte s. 2.4.3.). Auch in dieser Arbeit lagen die Prolaktinwerte (sowohl basal als auch nach Dexamethasongabe) zu allen Blutabnahmezeitpunkten bei den männlichen Probanden niedriger als bei den weiblichen.

Um einen möglichen Einfluß des weiblichen Menstruationszyklus' festzustellen, erfaßten wir auch bei jedem Durchgang den Tag nach Beginn der letzten Blutung. Regressionsanalytisch fand sich hier jedoch kein statistisch relevanter Zusammenhang.

3.3.3. Zusammenhänge zwischen Postdexamethason-Prolaktinwerten und Dexamethason-Plasmakonzentration

Aus Abb. 5 läßt sich eine Beziehung zwischen Postdexamethason-Prolaktinwerten und Dexamethason-Plasmakonzentration erkennen: Je höher die Dexamethasonkonzentration desto niedriger die Prolaktinwerte.

Wir haben diesen Zusammenhang für die einzelnen Dosierungen mittels Pearson-Korrelation überprüft. Die daraus resultierenden Korrelationskoeffizienten (zwischen $r = -0,44$ und $r = -0,48$; $p < 0,05$) weisen auf eine umgekehrt lineare Beziehung zwischen Prolaktin- und Dexamethasonkonzentration hin.

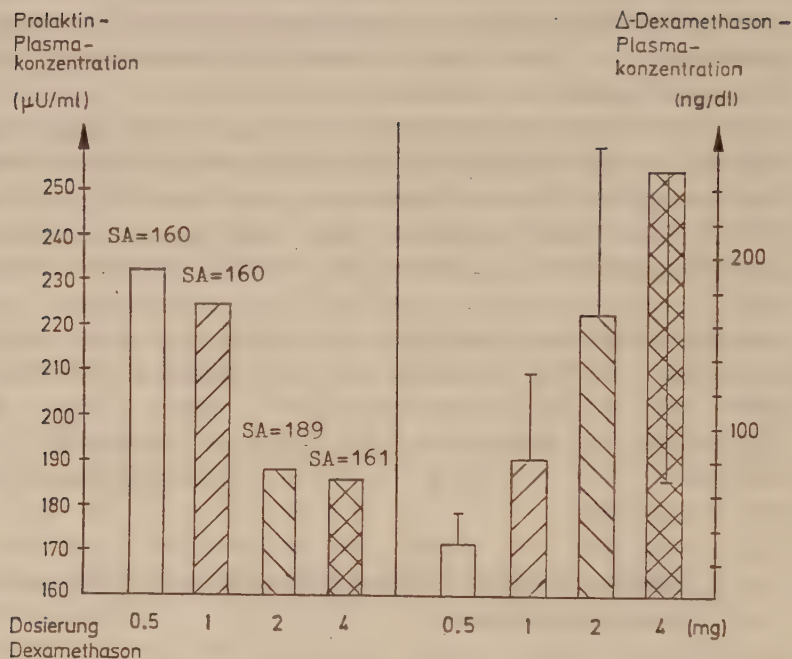
Die Prolaktinkonzentrationen unterliegen zwar einer großen interindividuellen Streuung; wenn man jedoch die Werte nach Gabe von 0,5 mg Dexamethason mit denen nach 4 mg vergleicht, ist sowohl um 8 h ($t = 3,95$; $p < 0,001$) als auch um 16 h ($t = 2,91$; $p < 0,01$) eine signifikante Abnahme festzustellen.

3.4. Zusammenhänge zwischen DST-Ergebnissen und Persönlichkeitsstruktur

Es interessierte uns, ob zwischen den Merkmalsausprägungen des MMPI (vgl. 2.2.) von sogenannten psychisch gesunden Versuchspersonen und den endokrinen Befunden Beziehungen bestehen. Diese Zusammenhänge wurden regressionsanalytisch untersucht, indem die klinischen Skalen des MMPI mit den basalen und den Postdexamethason-Cortisolwerten verglichen wurden.

Wenn man nur Beziehungen mit einem Signifikanzniveau von mindestens $p < 0,01$ betrachtete, wurde deutlich, daß am häufigsten eine Korrelation der Skalen, die depressive Merkmale erfaßten, mit den Cortisolwerten bestand (im Bereich von 0,5 mg - 2 mg); d.h. bei Probanden mit höheren Skalenwerten wurden häufiger Nonsuppressoren und erhöhte

Abbildung 5



Legende

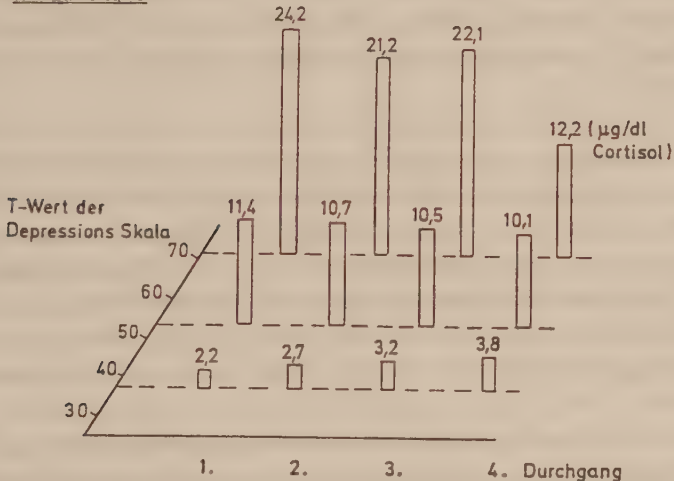
Vergleichende Darstellung von 16 h-Postdexamethason-Prolaktinwerten und Δ -16 h-(16 h-Wert - Basalwert)-Dexamethasonkonzentration

Cortisol-Basalwerte gefunden.

In Abb. 6 sind beispielhaft von 3 Probanden die basalen Cortisolwerte in den 4 Durchgängen mit den jeweiligen T-Werten auf der Depressionsskala des MMPI dargestellt (der Normbereich liegt zwischen T-Werten von 30 und 70).

Unerwartet war der enge Zusammenhang zwischen den Postdexamethason-Werten und der MMPI-Skala MF (männlich-weibliche Interessenrichtung). Bei dieser Skala erreichen z.B. Männer mit künstlerischen und femininen Interessen oder besonders aktive und tatkräftige Frauen hohe Werte. Alle Postdexamethason-Werte im gesamten Dosierungsbereich korrelierten bei allen 4 Durchgängen in hohem Maß mit dieser MMPI-Skala ($p < 0,001$).

Abbildung 6



Legende

3 Beispiele für den Zusammenhang zwischen verschiedenen T-Werten auf der Depressionsskala des MMPI und basalen Cortisolwerten (bei je 4 Durchgängen)

4. Diskussion

In den letzten Jahren gewann in der biologischen Psychiatrie die Frage nach dem Zusammenhang von Psyche und Endokrinium zunehmend an Bedeutung.

Zu den vielen möglichen Tests, die zur Erforschung dieses Zusammenhangs zur Verfügung stehen, gehört auch - im Rahmen der Diagnostik von endogenen Depressionen - der Dexamethason-Suppressions-Test (DST).

Es liegen bereits zahlreiche Veröffentlichungen zu diesem Test vor; jedoch kommen die einzelnen Autoren zu teilweise widersprüchlichen Resultaten. Zudem erbrachten die Studien neue Parameter, die einen Einfluß auf die DST-Ergebnisse erkennen ließen. Daher sind auch weiterhin noch Untersuchungen notwendig, um die Möglichkeiten, aber auch die Grenzen des DST zu erfassen und eine entsprechende Interpretation zu ermöglichen.

Die vorliegende Studie an gesunden Probanden liefert weitere Daten, die zur Standardisierung des DST beitragen sollen.

Im allgemeinen wird von einem pathognostischen Untersuchungsverfahren wie dem DST für eine hinreichende Aussagekraft eine Spezifität von mindestens 95% bei gesunden Kontrollgruppen gefordert (Büttner et al. 1974). Das bedeutet, daß wenigstens 95% der gesunden Versuchspersonen mit ihrem Postdexamethason-Cortisolwert unter einer bestimmten Grenze liegen und weniger als 5% als "falsch- positiv" angesehen werden.

Bei einem Vergleich von Ergebnissen verschiedener Autoren (Amsterdam et al. 1982, Berger et al. 1983, Carroll et al. 1981, Charles et al. 1981, Coppen et al. 1983, Extein et al. 1982, Klein und Seibold 1984, Peselow et al. 1983, Raskind et al. 1982, Schatzberg et al. 1983, Schlesser et al. 1980, Tourigny-Rivard et al. 1981) ergibt sich im

Durchschnitt in 6% der Fälle ein abnormer DST. Alle Untersuchungen stimmten in Dexamethasondosis (1 mg), Zeitpunkt der Postdexamethason-Blutabnahme (16 h) und Cortisol-Grenzwert (5 bzw. 6 µg/dl) überein.

Allerdings wurde diese Spezifität, die auch von Carroll et al. (1981) in der Arbeit zur Standardisierung und klinischen Anwendung des DST ursprünglich angegeben wurde, nicht in allen Studien erreicht. Die Anzahl falsch-positiver DST-Ergebnisse schwankt zwischen 0% (Charles et al. 1981, Raskind et al. 1982) und 15% (Amsterdam et al. 1982).

Die Resultate der hier vorliegenden Arbeit liegen bei entsprechenden Testbedingungen mit einer Rate von 5% im geforderten Normbereich.

Dies gilt jedoch nur für die Bestimmung im Labor der Psychiatrischen Klinik in München.

Um festzustellen, in welchem Maße die DST-Ergebnisse bei Bestimmung der gleichen Proben in einem anderen Labor übereinstimmen, waren die Cortisolwerte auch im Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg gemessen worden.

Es stellte sich heraus, daß zwar regressionsanalytisch eine hohe Übereinstimmung in den Laborbestimmungsmethoden bestand, daß sich jedoch - obwohl in beiden Labors radioimmunologische Methoden verwendet wurden - die absoluten Cortisolwerte voneinander unterschieden.

Besonders deutlich wurde dies bei den Basalwerten, die in München doppelt so hoch waren wie in Heidelberg. Bei den Postdexamethason-Cortisolwerten waren die Unterschiede zu gering, um eine statistische Relevanz zu erreichen.

Beim Vergleich von Suppressoren und Nonsuppressoren ergab sich, daß man, um unter den oben genannten Testbedingungen ebenfalls auf eine Rate von 5% abnormer DST-Ergebnisse zu kommen, einen Cortisolgrenzwert von 3,5 µg/dl festsetzen müßte.

Diese Ergebnisse machen deutlich, daß nicht ein einheitlicher Cortisolwert als allgemeingültiger Grenzwert dienen kann, sondern daß jedes Labor anhand von hauseigenen Untersuchungen zur Standardisierung seinen eigenen Grenzwert festlegen muß, wie es auch von Meltzer und Fang (1983) und von Berger und Klein (1984) angeregt wurde.

Es sind also einerseits methodische und laborimmanente Faktoren, die zur Varianz der Ergebnisse beitragen. Diese potentiellen Fehlerquellen können z.B. durch die oben geforderte Grenzwertbestimmung für jedes einzelne Labor reduziert werden.

Daneben gibt es aber noch zahlreiche andere Parameter, die den DST beeinflussen.

Eine Reihe von solchen intervenierenden Variablen werden in der Literatur berichtet. Dazu gehören z.B. Gewichtsabnahme (s.u.), zahlreiche nicht-psychiatrische Erkrankungen wie Herzfehler, Diabetes mellitus, Infektionskrankheiten, Hochdruck, Enzephalomalazien (Carroll et al. 1981, Connolly und Wills 1969, Finkelstein et al. 1982), verschiedene Medikamente wie Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin und Alkoholabusus (Health and Public Policy Com. 1984), Aktivierung des HHNNR-Systems durch Krankenhausaufnahme (von Zerssen et al. 1984, Berger et al. 1984) und durch Schlafentzug (Klein und Seibold 1984). Hierdurch kann es zu einem falsch-positiven Ausfall des DST kommen. Aber auch falsch-negative Ergebnisse sind möglich, beispielsweise durch Behandlung mit Benzodiazepinen, tricyclischen Antidepressiva oder bei Vorliegen eines M. Addison (Carroll 1986).

Wir überprüften in unserer Arbeit, inwieweit es neben diesen bekannten Faktoren andere Einflußgrößen gibt, die bereits bei gesunden Personen und unter Normalbedingungen zur interindividuell unterschiedlichen Resorption und Metabolisierung beitragen können.

Zunächst betrachteten wir die Abhängigkeit der Postdexamethason-Cortisolwerte vom Alter. Dabei ergab sich bei unseren Probanden kein signifikanter Zusammenhang. In Untersuchungen an depressiven Patienten wurden dagegen bei älteren Patienten höhere Postdexamethason-Cortisolwerte gefunden. Davis et al. (1984) gaben die Grenze dafür mit 55 Jahren an, Rosenbaum et al. (1984) mit 65 Jahren.

Unsere gesunden Probanden, deren Alter zwischen 22 und 55 Jahren lag, waren zwar damit unter diesen Grenzen, jedoch stellten Tourigny-Rivard et al. (1981) in ihrer Studie an einer Normalgruppe für ältere Personen ebenfalls keinen Einfluß des Alters auf die DST-Ergebnisse fest. Die Resultate unserer Arbeit stimmen auch mit denen von Banki et al. (1985) überein, die eine gesunde Kontrollgruppe untersuchten, welche altersmäßig (22 - 53 Jahre) unserer Versuchsgruppe entsprach.

Auch für Körpergröße und -gewicht einerseits und Postdexamethason-Cortisolwerten andererseits konnten wir keine signifikanten Zusammenhänge feststellen. Dies steht in Übereinstimmung mit Arbeiten von Banki et al. (1985) und Agren und Wide (1982).

Demgegenüber scheinen stärkere Gewichtsabnahme und ein Körpergewicht von weniger als 70% des Normalgewichts die Rate der Nonsuppressoren zu erhöhen, wie Doerr et al. (1980) und Kuhs und Mester (1985) bei Patienten mit Anorexia Nervosa beobachteten. Auch bei depressiven Patienten, bei denen durch Appetitverlust das Gewicht stark abgesunken war, konnten entsprechende Zusammenhänge festgestellt werden (Berger et al. 1983; Kline und Beeber 1983). Dagegen fanden Coppen et al. (1984) keine derartigen Beziehungen bei depressiven Patienten, und auch Holsboer et al. (1985) stellten aufgrund neuerer Untersuchungen eine mögliche Überbewertung des Gewichtsverlusts als einen den DST beeinflussenden Faktor zur Diskussion.

Um eine umfassendere Interpretation des DST zu ermöglichen, wurde bei dieser Arbeit neben den Postdexamethason-Cortisolwerten auch die Dexamethasonkonzentration gemessen. Spezifische Methoden zur Dexamethasonbestimmung, die auch sehr empfindlich sind, stehen erst seit Anfang der 80er Jahre zur Verfügung (Haack et al. 1981, Vecsei und Haack 1983), so daß in der Literatur zu diesem Punkt erst relativ wenig Befunde vorliegen.

Mit der Messung der Dexamethasonkonzentration liegt zum einen eine Kontrollmöglichkeit für die korrekte Einnahme des exogenen Steroids vor, zum anderen wird dadurch eine Beurteilung der Kinetik und Bioverfügbarkeit von Dexamethason ermöglicht. Dexamethason hat eine relativ kurze HWZ von 3,5-5 h, so daß nur theoretische Schlußfolgerungen über die Beziehung zwischen Dexamethason- und Cortisolkonzentration um 8 h bzw. 16 h möglich sind (Holsboer et al. 1984); allerdings läßt die Beobachtung vergleichbarer Unterschiede der Dexamethasonkonzentration zwischen Suppressoren und Nonsuppressoren um 8 h wie um 16 h die Vermutung zu, daß zwischen 23 h (Dexamethasoneinnahme) und 8 h ähnliche Zustände vorliegen (Arana et al. 1985).

Bei unseren Versuchen resultierte aus jeder Dexamethason-Dosiserhöhung eine jeweils signifikante Erhöhung der Dexamethasonkonzentration mit entsprechend niedrigeren Cortisolwerten. Eine vergleichbare enge Korrelation konnte von Berger und Klein (1984) auch in einer Studie an depressiven Patienten nachgewiesen werden, bei der das Dexamethason gleichfalls nach der von Haack et al. (1981) entwickelten Methode bestimmt wurde. In dieser Arbeit wird auch von einer großen interindividuellen Streubreite der Dexamethasonkonzentration berichtet, die wir in unserer Arbeit ebenfalls feststellen konnten. Bei unseren gesunden Probanden war in den einzelnen Dosierungsgruppen auch eine große Streubreite erkennbar, die sich nicht durch Faktoren

wie Alter, Größe oder Gewicht erklären ließ. Entsprechende Beobachtungen machten auch Morris et al. (1986) bei Patienten mit verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen, Arana et al. (1984) bei psychiatrischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen und Meikle (1982) bei gesunden Probanden. Im Gegensatz dazu steht die Arbeit von Carroll et al. (1980), die nur geringfügige Unterschiede der Dexamethason- Plasmakonzentrationen bei psychiatrischen Patienten feststellten.

Morris et al. (1986) schließen auf Grund ihrer Daten eine möglicherweise unterschiedliche Absorption des exogenen Steroids aus dem Gastrointestinaltrakt als Faktor, der zu diesen stark variierenden Konzentrationen beitragen kann, nicht aus. Sie diskutieren auch eine parenterale Gabe von Dexamethason, womit allerdings die Durchführung eines routinemäßigen Einsatzes des DST eingeschränkt würde.

Ein überraschender Befund der hier vorliegenden Untersuchung war die Tatsache, daß bei den männlichen Versuchspersonen im Gegensatz zu den weiblichen deutlich höhere Dexamethasonkonzentrationen gemessen wurden, welche auch zu einer verstärkten Cortisolsuppression führten, obwohl wir auf Grund des höheren Gewichts eher niedrigere Konzentrationen erwartet hätten. Es läßt sich somit ganz allgemein sagen, daß es verschiedene interindividuelle und auch geschlechtsspezifische Faktoren geben muß, die den DST beeinflussen können.

Die Höhe der Dexamethasonkonzentration spielt eine entscheidende Rolle für das Zustandekommen von Suppression bzw. Nonsuppression beim DST. Verschiedene Autoren finden in ihren Studien hohe Korrelationen zwischen Suppression und hoher Dexamethasonkonzentration. So berichten Arana et al. (1984), Holsboer et al. (1985) und Morris et al. (1986), daß Suppressoren durchschnittlich höhere Dexamethasonkonzentrationen aufweisen, Nonsuppressoren dagegen

niedrigere. In Einzelfällen kann dies auf eine fehlerhafte Einnahme zurückzuführen sein, hauptsächlich aber auf eine veränderte Pharmakokinetik von Dexamethason. Holsboer et al. (1985) kommen auf Grund ihrer Ergebnisse und im Vergleich mit anderen Autoren zu der Vermutung, daß verschiedene zentrale und periphere Mechanismen, die wahrscheinlich auch mit einer veränderten Bioverfügbarkeit und Metabolisierung von Dexamethason einhergehen, zu einer Cortisol-Nonsuppression führen. Auch Arana et al. (1984) stellen die Hypothese auf, daß sowohl eine Veränderung in der Produktion und Metabolisierung von endogenem Cortisol als auch in der Metabolisierung von Dexamethason für einen positiven Ausfall des DST (= Nonsuppression) von Bedeutung ist.

Es stellt sich die Frage, ob man eine bestimmte Mindestkonzentration von Dexamethason fordern sollte, die einen falsch-positiven DST auf Grund zu niedriger Dexamethasonkonzentrationen ausschließt. Die Festlegung eines solchen Wertes ist jedoch problematisch, da die Dexamethasonkonzentration eine große individuelle Streubreite aufweist und ein zu hoher Grenzwert die Gefahr eines falsch-negativen Ausfalls des DST beinhaltet.

Wie verschiedene Untersuchungen zu hormonellen Veränderungen bei depressiven Patienten zeigen, scheinen nicht nur das corticotrope, sondern auch andere Regulationsmechanismen in ihrer Funktion gestört zu sein, u.a. das lactotrope System.

Verschiedene Ursachen können die Prolaktinsekretion beeinflussen (Literaturübersicht in Biermann 1984). Eine physiologisch erhöhte Prolaktinsekretion kann auf körperlicher Anstrengung und Streß beruhen. Rossier et al. (1980) untersuchten das Verhalten der Prolaktinsekretion auf Gabe von Dexamethason bei Ratten und stellten fest, daß basales und streß-induziertes Prolaktin nach Gabe von Dexamethason

absanken. Andere Arbeitsgruppen (Copinschi et al. 1975, Ostermann et al. 1977) beobachteten dieses Phänomen auch beim Menschen, und Meltzer et al. (1982) fanden eine Prolaktinerniedrigung nach Dexamethasongabe bei Gesunden. Harms et al. (1975) stellten bei Ratten eine dosisabhängige Prolaktinantwort fest.

Durch unsere Untersuchung mit verschiedenen Dexamethasondosierungen und gleichzeitiger Messung der Dexamethasonkonzentration konnten wir nun auch an einer Gruppe von gesunden Personen eine dosisabhängige Abnahme der Prolaktinsekretion feststellen. Die Prolaktinwerte wiesen zwar eine große interindividuelle Streuung auf, aber bei einem Vergleich der Werte nach einer Gabe von 0,5 mg Dexamethason mit denen nach 4 mg war die Abnahme signifikant. Die Korrelationskoeffizienten (Pearson-Korrelation) zwischen $r = -0,44$ und $r = -0,48$ ($p < 0,05$), die aus einer Überprüfung der Zusammenhänge zwischen Dexamethasonkonzentration und Postdexamethason-Prolaktinwerten resultierten, weisen auf eine umgekehrt lineare Beziehung zwischen diesen beiden Parametern hin.

Klein et al. (1984) fanden in Übereinstimmung mit Meltzer et al. (1982) einen Anstieg der Postdexamethason-Prolaktinwerte bei Cortisol-Nonsuppressoren. Die hier gefundenen Ergebnisse lassen es sinnvoll erscheinen, weitere Untersuchungen durchzuführen, ob dieser Anstieg eine ähnliche Dosisabhängigkeit zeigt, um so mit Hilfe von Messungen der Dexamethasonkonzentration und evtl. höheren Dosierungen den Dexamethason-Prolaktin-Test (DPT) diagnostisch nutzen und die Sensitivität erhöhen zu können.

Eine Abhängigkeit von Größe, Gewicht und Alter einerseits und Postdexamethason-Prolaktinwerten andererseits ergab sich in dieser Arbeit nicht. Allerdings müßte in weiteren Studien an größeren und anders strukturierten Kontrollgruppen und an depressiven Patienten untersucht werden, ob Gewicht und Alter - ähnlich wie es in einigen Arbeiten für

Postdexamethason-Cortisolwerte beschrieben wird (s.o.) - auch für Postdexamethason-Prolaktinwerte von Bedeutung sind.

Im weiteren interessierte im Rahmen dieser Arbeit die Frage nach einem eventuellen Zusammenhang zwischen DST-Ergebnissen und Persönlichkeitsstruktur.

Eine Reihe von Autoren berichten über eine positive Korrelation von Depressionsschweregrad und Postdexamethason-Cortisolwerten (Stokes et al. 1976, Davis et al. 1981, Papacostas et al. 1981, Reus et al. 1982, Rush et al. 1982). Voraussetzung für eine Manifestation derartiger Zusammenhänge scheint allerdings zu sein, daß sich die untersuchten Patienten im Ausmaß ihrer Depression deutlich unterscheiden (Zerssen et al. 1983). Berger et al. (1982/83) beispielsweise fanden bei Untersuchungen an neurotisch und endogen Depressiven, die eine vergleichbar schwere Ausprägung ihrer depressiven Symptome aufwiesen, keine solche Beziehung zwischen Schweregrad und Postdexamethason- Cortisolwerten. Auch andere Autoren konnten diese positive Korrelation nicht bestätigen (Brown und Shuey 1980, Carroll et al. 1981, Swartz 1982).

In der vorliegenden Arbeit beschäftigte uns nun die Frage, ob bereits bei gesunden Versuchspersonen zwischen einigen Persönlichkeitsmerkmalen, wie sie im MMPI gemessen werden, und endokrinen Befunden irgendwelche Beziehungen bestehen. Positive Korrelationen waren statistisch gesehen nicht sehr ausgeprägt; aber bei Betrachtung von Beziehungen mit einem Signifikanzniveau von mindestens $p < 0,01$ wurde doch deutlich, daß bei Probanden mit höheren Werten auf denjenigen Skalen, die depressive Merkmale erfassen, häufiger Nonsuppressoren und erhöhte Cortisol-Basalwerte gefunden werden.

Im Gegensatz dazu fanden Norman et al. (1985) in einer Studie an Patienten mit endogener Depression bei keiner der

MMPI-Skalen Unterschiede zwischen Suppressoren und Nonsuppressoren.

Einen unerwarteten engen Zusammenhang konnten wir zwischen den Postdexamethason-Cortisolwerten und der MMPI-Skala MF feststellen, bei der Männer mit eher weiblichen und künstlerisch-ästhetischen Interessen sowie Frauen, die besonders "männlich" und tatkräftig wirken, hohe Werte erzielen.

Unsere Ergebnisse unterstützen somit die von vielen Autoren (s.o.) aufgestellte Hypothese eines quantitativen Zusammenhangs zwischen Depressionsschweregrad und Postdexamethason-Cortisolwerten, da diese Zusammenhänge - unabhängig von manifest ausgeprägten psychiatrischen Erkrankungen - ebenso bei gesunden Versuchspersonen erkennbar sind. Es zeigt sich aber auch, daß nicht nur solche Persönlichkeitsmerkmale, die in die Kategorie "Depression" einzuordnen sind, den DST beeinflussen können, sondern auch andere Eigenschaften, wie sie z.B. unter der Bezeichnung "geschlechtliche Identifikation" zusammengefaßt werden können.

5. Zusammenfassung

Der DST war in den vergangenen Jahren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Bei einem Vergleich von Studien verschiedener Autoren an gesunden Versuchspersonen ergibt sich eine durchschnittliche Rate von 6% abnormer DST-Ergebnisse. Trotz standardisierter Testbedingungen schwankt diese Rate jedoch zwischen 0% (Charles et al. 1981, Raskind et al. 1982) und 15% (Amsterdam et al. 1982).

Mit der vorliegenden Arbeit sollte vor allem diese starke Varianz von DST-Ergebnissen bei gesunden Probanden näher untersucht werden.

Durch - unter Blindbedingungen - in zwei verschiedenen Labors, aber mit jeweils radioimmunologischen Bestimmungsmethoden gemessenen Cortisolwerte konnte festgestellt werden, daß sich die absoluten Cortisolwerte und die Rate der Nonsuppressoren signifikant unterscheiden.

Neben den Cortisolwerten wurde auch jeweils die Dexamethasonkonzentration gemessen. Dabei wurde deutlich, daß die Dexamethason-Pharmakokinetik einen großen Einfluß auf die Cortisolsuppression hat. Unabhängig von bekannten Einflußfaktoren wie Medikamente und somatische Erkrankungen, aber auch unabhängig von anderen Parametern wie Größe, Alter und Gewicht zeigte sich eine starke Streuung der Dexamethasonkonzentrationen, die auf eine individuell sehr unterschiedliche Metabolisierung des Dexamethason schließen läßt. Auffallend dabei war das Vorliegen von geschlechtsspezifischen Faktoren. Anhand von Korrelationen mit Persönlichkeitsmerkmalen, die mit dem MMPI gemessen wurden, stellten wir fest, daß auch Eigenschaften, die nicht unter den Begriff "Depression" einzuordnen sind (z.B. "geschlechtliche Identifikation") den DST beeinflussen können.

Durch Messung des Prolaktin konnte auf Grund einer dosisabhängigen Abnahme des Postdexamethason-Prolaktin eine Beeinflussung des lactotropen Regulationssystems gefunden werden, das bei depressiven Patienten neben dem corticotropen System auch in seiner Funktion gestört ist. Klein et al. (1984) sowie Meltzer et al. (1982) fanden bei Cortisol-Nonsuppressoren einen Anstieg der Postdexamethason-Prolaktinwerte. Weitere Untersuchungen könnten dazu beitragen, den DPT diagnostisch zu nutzen und damit den DST zu ergänzen.

Diese Arbeit weist somit vor allem auf die individuelle Unterschiedlichkeit der Dexamethasonpharmakokinetik bei gesunden Probanden hin mit besonderer Bedeutung der Geschlechtsabhängigkeit. Sie unterstreicht die Bedeutung der zusätzlichen Messung der Dexamethasonkonzentration zur Beurteilung der DST-Ergebnisse. Weiterhin zeigt sie, daß die Cortisolwerte laborabhängig sind und somit die Normgrenzen für den DST von jedem Labor einzeln bestimmt werden sollten.

6. Literaturverzeichnis

AGREN H. und WIDE L.:

Patterns of depression reflected in pituitary-thyroid and pituitary-adrenal endocrine changes.

Psychoneuroendocrin. 7,309-327 (1982).

AMSTERDAM J.D., WINOKUR A., CAROFF S.N., CONN J.:

The dexamethasone suppression test in outpatients with primary affective disorder and healthy control subjects.

Am. J. Psychiat. 138(3),287-296 (1982).

ARANA G.W., WORKMAN R.J., BALDESSARINI R.J.:

Association between low plasma levels of dexamethasone and elevated levels of cortisol in psychiatric patients given dexamethasone.

Am. J. Psychiat. 141,1619-1620 (1984).

ARANA G.W., WORKMAN R.J., BALDESSARINI R.J.:

Plasma dexamethasone and elevated DST cortisol level (letter).

Am. J. Psychiat. 142,1124-1125 (1985).

BANKI C.M., VOJNIK M., ARATO M., PAPP Z., KOVACS Z.:

Dexamethasone suppression and multiple hormonal responses (TSH, prolactin and growth hormone) to TRH in some psychiatric disorders.

Eur. Arch. Psychiatr. Neurol. Sci. 235,32-37 (1985).

BERGER M., PIRKE K.M., DOERR P., KRIEG C., ZERSSEN D.v.:

Influence of weight loss on the dexamethasone suppression test.

Arch. Gen. Psychiat. 40,585-586 (1983).

BERGER M. und KLEIN H.E.:

Der Dexamethason-Suppressions-Test: Ein biologischer Marker

der endogenen Depression?

Eur. Arch. Psychiatr. Neurol. Sci. 284,137-146 (1984).

BERGER M., PIRKE K.-M., DOERR P., KRIEG J.-C., ZERSSEN D.v.:

The limited utility of the DST for the differential diagnostic process in psychiatry.

Brit. J. Psychiat. 145 (1984).

BIERMANN H.:

Prolaktin-RIA (J-125). Doppelantikörper/PEG-Radioimmunoassay mit Humanserum-Standards.

Diagnostic Products Corporation (1984).

BROWN W.A., JOHNSTON R., MAYFIELD D.:

The 24-hour dexamethasone suppression test in a clinical setting: relationship to diagnosis, symptoms and response to treatment.

Am. J. Psychiat. 136,543-547 (1979).

BROWN A. und SHUEY J.:

Response to dexamethasone and subtype of depression.

Arch. Gen. Psychiat. 37,747-751 (1980).

BÜTTNER H., HANSERT E., STAMM D.:

Auswertung, Kontrolle und Beurteilung von Meßergebnissen.

In: Methoden der enzymatischen Analyse; Bergmeyer H.U. (Hrsg.), Verlag: Chemie; Weinheim Bd. 1, 339-422 (1974).

CARROLL B.J.:

The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depression.

In: Depressive illness: some research studies (eds.: Davies B., Carroll B.J. and Mowbray R.M.), Springfield, Ill.: C.C. Thomas, 23-201 (1972).

CARROLL B.J.:

Limbic system-adrenal cortex regulation in depression and schizophrenia.

Psychosomatic Med. 38(2),106-121 (1976).

CARROLL B.J.:

Psychiatric disorders and steroids.

In: Neuroregulators and psychiatric disorders (eds.: Usdin, Hamburg and Bardas), Oxford University Press, New York 276-282 (1977).

CARROLL B.J.:

Neuroendocrine function in psychiatric disorders.

In: Psychopharmacology: A generation of progress. Liptoni M.A., Di Mascio A., Killam K.F. (eds.). Raven Press, New York (1978).

CARROLL B.J.:

The dexamethasone suppression test for melancholia.

Brit. J. Psychiat. 140,292-304 (1982).

CARROLL B.J.:

Informed use of the dexamethasone suppression test.

J. Clin. Psychiat. 47,(1,Suppl.) 10-12 (1986).

CARROLL B.J. und MENDELS J.:

Neuroendocrine regulation in affective disorders.

In: Hormones, Behaviour and Psychopathology (ed.: Sachar E.J.), Raven Press, New York 193-224 (1976).

CARROLL B.J., SCHROEDER K., MUKHOPADHYAY S., GREDEEN J.F., FEINBERG M., RITCHIE J., TAKIRA J.:

Plasma dexamethasone concentrations and cortisol suppression response in patients with endogenous suppression.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 51,433-437 (1980).

CARROLL B.J., FEINBERG M., GREDEN F.J., TAKIRA, J., ALBALA A.A., HASKETT R.F., JAMES N., KRONFOL Z., LOHR N., STEINER M., DE VIGNE J.P., YOUNG E.:

A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia - standardization, validation and clinical utility.

Arch. Gen. Psychiat. 38,15-22 (1981).

CHARLES G., VANDEWALLE J., MENNIER J.C., WILMOTTE J., NOEL G., FOSSOUL C., MARDENS Y., MENDLEWICZ J.:

Plasma and urinary cortisol levels after dexamethasone in affective disorders.

J. Affect. Disorder 3(4),397-406 (1981).

CHECKLEY S.A.:

Corticosteroid and growth hormone responses to methylamphetamine in depressive illness.

Psychol. Med. 9,107-115 (1979).

CHECKLEY S.A., SLADE A.D., SHUR E.:

Growth hormone and other responses to clonidine in patients with endogenous depression.

Brit. J. Psychiat. 138,51-55 (1981).

CONNOLLY C.K. und WILLS M.R.:

Plasma cortisol levels in right and left ventricular failure.

J. Clin Pathol. 22,598-601 (1969).

COPINSCHI G., L'HERMITE M., LECLERQ R., GOLDSTEIN J., VANHAELST L., VIRASORO E., ROBYN C.:

Effects of glucocorticoids on pituitary hormonal response to hypoglycemia. Inhibition of prolactin release.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 40,442-449 (1975).

COPPEN A., ABOU-SALEH M.T., MILLIN P., METCALFE M., HARWOOD J., BAILEY J.:

Dexamethasone suppression test in depression and other psychiatric illness.

Brit. J. Psychiat. 142,498-504 (1983).

COPPEN A., HARWOOD S., WOOD K.:

Depression, weight loss and the dexamethasone suppression test.

Brit. J. Psychiat. 145,88-90 (1984).

DAVIS K.L., HOLLISTER L.E., MATHE A.A., DAVIS B.M.,
ROTHPEARL A.B., FAULL K.F., HSIEH J.K., BARCHAS J.D.,
BERGER P.A.:

Neuroendocrine and neurochemical measurements in depression.

Am. J. Psychiat. 138,1555-1562 (1981).

DAVIS K.L., DAVIS B.M., MATHE A.A., MOHS R.C., ROTHPEARL
A.B., LEVY M.I., GORMAN L.K., BERGER P.A.:

Age and the dexamethasone suppression test in depression.

Am. J. Psychiat. 141,872-874 (1984).

DOERR P.:

Depression und Cortisolsekretion.

In: Biologische Psychiatrie; Beckmann H. (Hrsg.). Thieme
Verlag Stuttgart-New York (1982).

DOERR P., FICHTER M., PIRKE K.M., LUND R.:

Relationship between weight gain and hypothalamic pituitary
adrenal function in patients with anorexia nervosa.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 13,529-537 (1980).

ENGEL R.R.:

Persönlichkeitsfragebogen MMPI-Saarbrücken.

Ärztliche Praxis 25,768-769 (1978).

EXTEIN J., POTTASH A.L.C., GOLD M.S., COWDRY R.W.:

Using the Protirelin test to distinguish mania from schizophrenia.

Arch. Gen. Psychiat. 39,77-81 (1982).

FARMER R.W. und PIERCE C.E.:

Plasma cortisol determination: Radioimmunoassay and competitive protein binding compared.

Clin. Chem. 20(4),411-414 (1974).

FINKELSTEIN S., BENOWITZ L.J., BALDESSARINI R.J., ARANA G.W., LEVINE D., WOO E., BEAR D., MOYA K., STOLL A.L.:

Mood, vegetative, disturbance and dexamethasone suppression test.

Ann. Neurol. 12(5),463-468 (1982).

HAACK D., VECSEI P., LICHTWALD K., KLEE H.R., GLESS K.-H., WEBER M.:

Some experiences on radioimmunoassays of synthetic glucocorticoids.

Allergologie 3(5),259-267 (1980).

HAACK D., GÜNTHER D., KUNKEL G., LICHTWALD K., TÄUBER U., VECSEI P.:

Radioimmunologische Bestimmung von synthetischen Glukokortikoiden.

Atemw.-Lungenkrkh. 7(5),283-289 (1981).

HÄLLSTRÖM T., SAMUELSSON S., BALDIN J., WALINDER J., BENGTSSON C., NYSTRÖM E., ANDERSCH B., LINDSTEDT G., LUNDBERG P.-A.:

Abnormal dexamethasone suppression test in normal females.

Brit. J., Psychiat. 142,489-497 (1983).

HARMS P.G., LANGLIER P., McCANN S.M.:

Modification of stress-induced prolactin by dexamethasone or adrenalectomy.

Endocrinology 96(2),475-478 (1975).

HEALTH AND PUBLIC POLICY COMMITTEE, AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS; PHILADELPHIA, PENNSYLVANIA:

Dexamethasone suppression test for the detection, diagnosis and management of depression.

Ann. Intern. Med. 100,307-308 (1984).

HOLSBOER F., HAACK D., GERKEN A., VECSEI P.:

Plasmadexamethasone concentrations and differential suppression response of cortisol and corticosterone in depressives and controls.

Biol. Psychiat. 19(3),281-291 (1984).

HOLSBOER F., WIEDEMANN K., GERKEN A., BOLL E.:

The plasma dexamethasone variable in depression: test-retest studies and early biophase kinetics.

Psychiat. Res. 17,97-103 (1985).

KLAUS D. und HENI F.:

Erkrankungen der Nebennierenrinde.

In: Lehrbuch der Inneren Medizin; Gross R., Schölmerich P. (Hrsg.), Schaffauer Verlag, Stuttgart-New York (1977).

KLEIN H.E.:

Der Dexamethason-Hemmtest: Ein biologischer Marker?

In: Depressiv Kranke in der psychiatrischen Klinik - zur Theorie, Praxis der Diagnostik und Therapie (Hrsg.: Wolfersdorf, Straub, Hole). Roderer Verlag, Regensburg (1984).

KLEIN H.E., SEIBOLD B., BENDER W., NEDOPIL N., ALBUS M., SCHMAUSS M.:

Postdexamethasone prolactin and cortisol: a biological state variable in depression.

Acta psychiatr. scand. 70,239-247 (1984).

KLEIN H.E. und SEIBOLD B.:

DST in healthy volunteers and after sleep deprivation.
Acta psychiat. scand. 72(1),16-19 (1985).

KLINE M.D., BEEBER A.R.:

Weight loss and dexamethasone suppression test.
Arch. Gen. Psychiat. 40,1034-1035 (1983).

KRIEGER D.T., ALLEN W., RIZZO F.:

Characterisation of the normal temporal pattern of plasma
corticosteroid levels.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 32,266-284 (1971).

KUHS H. und MESTER H.:

Der Dexamethason-Suppressions-Test bei Anorexia nervosa.
Eur. Arch. Psychiatr. Neurol. Sci. 234,335-340 (1985).

LIDDLE G.W.:

Test of pituitary adrenal suppressibility in the diagnosis
of Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocrinol. 20,1539-1560 (1960).

LÖFFLER G., PETRIDES P., WEISS L., HARPER H.:

Physiologische Chemie: Lehrbuch d. med. Biochemie u.
Pathobiochemie für Studierende d. Medizin u. Ärzte, S. 651,
2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer (1979).

LOOSEN P.T., PRANGE A.J. Jr., WILSON J.C., LARA P.P.:

Pituitary responses to thyrotropin releasing hormone in
depressed patients: a review.
Pharmacol. Biochem. Behav. 5, Suppl. 1,95-101(1976).

MATUSSEK N.:

Neuroendokrinol. Untersuchungen bei depressiven Syndromen.
Nervenarzt 49,569-575 (1978).

MEIKLE A.W.:

Dexamethasone suppression test: usefulness of simultaneous measurements of plasma cortisol and dexamethasone.

Clin. Endocrinol. 16,401-408 (1982).

MELTZER H.Y., FANG V.S., TRICON B.J., ROBERTSON A., PIYAKA S.K.:

Effect of dexamethasone on plasma prolactin and cortisol levels in psychiatric patients.

Am. J. Psychiat. 139,763-768 (1982).

MELTZER H.Y. und FANG V.S.:

Cortisol determination and the dexamethasone suppression test.

Arch. Gen. Psychiat. 40,501-505 (1983).

MORRIS H., CARR V., GILLILAND J., HOOPER M.:

Dexamethasone concentrations and the dexamethasone suppression test in psychiatric disorders.

Brit. J. Psychiat. 148,66-69 (1986).

NORMAN W.H., KEITNER G.I., MILLER I.W.:

MMPI, personality dysfunction and the dexamethasone suppression test in major depression.

J. Affect. Disorder 9,97-101 (1985).

OSTERMANN P.O., FAGIUS J., WIDE L.:

Prolactin levels in the insuline tolerance test with and without pretreatment with dexamethasone.

Acta Endocrinol. 84,237-245 (1977).

PAPACOSTAS Y., FINK M., LEE J., IRWIN P., JOHNSON L.:

Neuroendocrine measures in psychiatric patients: Course and outcome with ECT.

Psychiat. Res. 4,55-64 (1981).

PESELOW E.D., FIEVE R.R., GOLDRING N., WRIGHT R., DEUTSCH St. I.:

The DST and clinical symptoms in predicting response to tricyclic antidepressants.

Psychopharm. Bull. 19(4),642-645 (1983).

RASKIND M., PESKIND E., RIVARD M.F. et al.:

Dexamethasone suppression test and cortisol circadian rhythm in primary degenerative dementia.

Am. J. Psychiat. 139,1468-1471 (1982).

REUS V.I., JOSEPH M.S., DALLMAN M.F.:

ACTH levels after the dexamethasone suppression test in depression.

N. Engl. J. Med. 306(4),238-239 (1982).

ROSENBAUM A.H., SCHATZBERG A.F., McLAUGHLIN R.A.:

The dexamethasone suppression test in normal control subjects: comparison of two assays and effect of age.

Am. J. Psychiat. 141,1550-1555 (1984).

ROSSIER J., FRENCH E., RIVIER C., SHIBASAKI T., GUILLERMIN R., BLOOM F.E.:

Stress-induced release of prolactin: blockade by dexamethasone and naloxone may indicate β -endorphine mediation.

Proc. Nat. Acad. Sci. USA 77,666-669 (1980).

RUSH A.J., GILES D.E., ROFFWARG H.P., PARKER C.R.:

Sleep EEG and dexamethasone suppression test findings in outpatients with unipolar major depressive disorders.

Biol. Psychiat. 17(3),327-341 (1982).

SACHAR E.J., FRANTZ A., ALTMAN N.:

Growth hormone and prolactin in unipolar and bipolar depressed patients: responses to hypoglycemia and L-dopa.

Am. J. Psychiat. 130,1362-1367 (1973).

SACHAR E.J.:

Neuroendocrine abnormabilities in depressive illness.

In: Topics in Psychoneuroendocrinology. Sachar E.J. (ed.).

Grime and Stratford, New York 135-136 (1975).

SCHATZBERG A.F., ROTHSCHILD A.J., STAHL J.B., BOND T.C.,
ROSENBAUM A.H., LOFGREN S.B., McLAUGHLIN R.A., SULLIVAN
M.A., COLE J.O.:

The dexamethasone suppression test: Identification of
subtypes of depression.

Am. J. Psychiat. 140,88-91 (1983).

SCHLESSER M.A., WINOKUR G., SHERMAN B.M.:

Genetic subtypes of unipolar primary depressive illness
distinguished by hypothalamic-pituitary-adrenal-axis acti-
vity.

Lancet 1/8119,739-741 (1979).

SCHLESSER M.A., WINOKUR G., SHERMAN B.M.:

Hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity in depressive
illness. Its relationship to classification.

Arch. Gen. Psychiat. 37,737-743 (1980).

SPREEN O.:

MMPI Saarbrücken. Handbuch zur deutschen Ausgabe des MMPI
von S.R. Hathaway und J.C. McKinley.

Huber, Bern (1963).

STOKES P.E., STOLL P.M., MATTSON M.R., SOLLOD R.N.:

Diagnosis and psychopathology in psychiatric patients
resistent to dexamethasone.

In: Hormones, Behaviour and Psychopathology. Sachar E.J.
(ed.). Raven Press, New York, 225-229 (1976).

SWARTZ C.M.:

Biologically derived depression and the dexamethasone suppression test.

Comp. Psychiat. 23(4),339-344 (1982).

TOURIGNY-RIVARD M.-F., RASKIND M., RIVARD D.:

The dexamethasone suppression test in an elderly population.

Biol. Psychiat. 16,1177-1184 (1981).

VECSEI P. und HAACK D.:

Kinetik der Corticosteroide.

Allergologie 6(1),22-38 (1983).

ZERSSEN D.v., BERGER M., DOERR P.:

Neuroendocrine dysfunction in subtypes of depression.

In: Psychoneuroendocrine dysfunction in psychiatric and neurological illness (eds: Shah N.S., Donald A.G.). Plenum Publ. Co., New York, 357-382 (1984).

Lebenslauf

Am 23.06.1960 wurde ich als Tochter des Diplom-Kaufmanns Dietmar Töppel und seiner Ehefrau Christa in München geboren.

Von 1966 - 1970 besuchte ich die Grundschule (Gebeleschule, München) und anschließend 9 Jahre das Gymnasium (Max-Josef-Stift, Staatl. Neusprachl. Gymnasium f. Mädchen, München).

Nach Ablegen der Reifeprüfung 1979 begann ich im Wintersemester 1979 das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

Im August 1981 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, im August 1982 den 1. Abschnitt, im März 1985 den 2. Abschnitt und - nach Ableistung des Praktischen Jahres - im Mai 1986 den 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Das Praktische Jahr absolvierte ich im Städt. Krankenhaus München-Schwabing (Innere), im Klinikum Ingolstadt (Chirurgie) und in den Kinderkliniken des KZV Augsburg (Pädiatrie).

Die Approbation als Arzt wurde mir am 23.05.1986 erteilt.

Anschließend war ich im Rahmen der Promotion freiwissenschaftlich tätig.

